

# Constipation chronique iatrogène

➔ **Benoît Coffin**

(✉) Service d'Hépatogastroentérologie, AP-HP Hôpital Louis-Mourier, 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes et Université Denis Diderot Paris 7  
E-mail : benoit.coffin@lmr.aphp.fr

## Objectifs pédagogiques

- Connaître les molécules susceptibles d'induire une constipation
- Savoir prévenir et traiter une constipation induite par les opiacés
- Savoir identifier et traiter une constipation postopératoire

## Constipation iatrogène médicamenteuse

Au 2 septembre 2013, le dictionnaire Vidal comptait 11 475 spécialités disponibles sur le marché français, y compris les génériques et les molécules commercialisées à des dosages différents ou ayant plusieurs voies d'administration. Parmi celles-ci, 3 788, soit 33 %, rapportent la constipation comme symptôme dans la liste des effets indésirables (Vincent Bouvier, Société Vidal, communication personnelle). Il n'est pas possible de rapporter dans cette mise au point toutes les molécules pouvant induire une constipation. Il est habituel de penser à cet effet secondaire chez un patient traité par opiacé, antidépresseur tricyclique ou -setrons ; il est moins habituel d'y

penser chez un patient ayant un traitement au long cours par un inhibiteur de la pompe à protons, une statine, un anti-inflammatoire non stéroïdien ou un biphosphonate bien que toutes ces classes thérapeutiques signalent la constipation comme un effet secondaire. Les principales familles thérapeutiques susceptibles d'induire une constipation, parfois sévère et pouvant nécessiter l'interruption du traitement, sont rapportées dans le Tableau I.

## Existe-t-il un terrain favorisant la survenue d'une constipation iatrogène ?

Le symptôme constipation est fréquent dans la population occidentale ; selon les études américaines sa prévalence

**Tableau I. Liste non exhaustive des molécules ou familles de molécules pouvant induire une constipation selon le dictionnaire Vidal**

Antalgiques	opioïdes forts : morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone tramadol codéine
Hypocholestérolémiant	- statine
Biphosphonates	
Antidépresseurs	tricycliques, inhibiteurs de recapture de la sérotonine, duloxétine
Anti-histaminiques	Anti H <sub>1</sub> , anti H <sub>2</sub>
Anti-hypertenseurs	inhibiteurs enzyme de conversion, antagonistes calciques, β bloquants, diurétiques
Anti-épileptiques	gabaline, pré-gabaline, carbamazépine
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	
Anti-agrégant plaquettaire	clopidogrel
Inhibiteur de la pompe à protons	oméprazole, esoméprazole, lanzoprazole, pantoprazole, rabéprazole
Anti-nauséeux	-setrons
Fer	
Calcium	
Anti-cancéreux	carboplatine, gemcitabine, docetaxel, vincristine, exemestane
Anti-diabétiques oraux	gliclazide, reparinide
Autres	méthadone, ribavirine, varenicline, tacrolimus

varie entre 12 et 19 % [1, 2] et sa prévalence augmente progressivement avec l'âge [3] et donc avec le risque d'être poly-médiqué. Il est probable que chez un patient se plaignant déjà d'une constipation chronique, quel qu'en soit le mécanisme, la prise répétée d'une molécule susceptible de ralentir le transit colique ou de modifier la sensibilité recto-colique aura tendance à majorer le symptôme. De même, il est possible que les facteurs classiquement associés à la constipation, comme la diminution de la mobilité, peuvent favoriser l'apparition d'une constipation induite par un médicament. Enfin, l'association de plusieurs molécules, comme par exemple des antidépresseurs et des antalgiques de niveau 2 ou 3, ayant chacune un effet délétère sur le transit colique, favorise certainement l'apparition d'une constipation induite.

---

## Comment évaluer une constipation iatrogène ?

---

Le principe de l'évaluation d'un patient chez qui une constipation iatrogène est suspectée ne présente pas de spécificité particulière. Il est nécessaire d'apprécier la forme et la constance des selles selon l'échelle de Bristol, leur fréquence, la présence d'un syndrome dyschésique, de rechercher des manœuvres défécatoires et des signes d'alarme comme la présence de sang dans les selles, une altération de l'état général, voire une anomalie à l'examen clinique. Selon le contexte clinique, l'âge du patient, les antécédents personnels et familiaux, il peut être nécessaire de réaliser un bilan biologique simple ou des explorations morphologiques, dont une coloscopie, selon les recommandations actuelles. Parmi les différents scores développés ces dernières années, certains comme le PAC-SYM (patient assesment of constipation symptom) ou le BFI (bowel function index) ont été mis au point pour évaluer la sévérité de la constipation, dont la constipation induite par les opiacés, essentiellement dans le cadre d'études de phase 3. Ces scores sont peu maniables en pratique clinique quotidienne. Il faut privilégier l'utilisation de calendrier prospectif utilisant l'échelle de Bristol et la fréquence des selles qui permettra de juger de la sévérité de la plainte et de son évolution sous traitement.

---

## La constipation induite par les opiacés a-t-elle des particularités ?

---

La prévalence des douleurs chroniques dans la population générale varie entre 2 et 40 % avec une prévalence médiane de 15 % [4]. Les antalgiques de niveau 2, essentiellement la codéine et le tramadol, et de niveau 3, les opioïdes forts, sont régulièrement prescrits chez les patients douloureux chroniques, que la douleur soit une douleur neuropathique ou une douleur par excès de nociception, d'origine cancéreuse ou non. Il est estimé qu'environ 3 % de la population adulte américaine reçoit un traitement au long cours par opioïdes pour une douleur chronique non cancéreuse. Les opioïdes ont une action centrale, responsable de leur effet analgésique, et une action périphérique responsable des effets secondaires, essentiellement digestifs. Ces effets secondaires digestifs maintenant identifiés sont le terme d'Opiate Induced Bowel Dysfunction (OIBD) qui regroupe tous les symptômes digestifs induits dont la constipation induite par les opioïdes (CIO) ou opiate induced constipation (OIC) dans la littérature anglo-saxonne. La survenue d'un OIBD ou d'une CIO touche environ 41 % des patients prenant un opioïde *per os* pendant au moins 8 semaines pour une douleur non cancéreuse [5]. La CIO a un fort retentissement sur la qualité de vie ; une enquête ayant montré que seulement 46 % des patients ayant une douleur chronique traitée par opiacés et nécessitant un traitement laxatif étaient satisfaits [6]. Les facteurs prédisposant à l'apparition d'une constipation sous opiacés sont mal connus. Le sexe, le type d'opiacés utilisé, le mode d'administration (*per os* versus patch) et chez les patients non cancéreux la maladie sous-jacente ne semblent pas être des facteurs prédictifs d'apparition d'une constipation. En revanche, une constipation antérieure, une diminution de la mobilité, l'association d'un traitement pouvant induire une constipation (antidépresseurs notamment) et la durée du traitement (> 2 ans) sont des facteurs favorisants. La constipation induite par les opiacés se manifeste essentiellement par un syndrome dyschésique nécessitant des efforts de poussée intense [4]. L'impact du symptôme constipation est important. Une des rares enquêtes bien menées chez 322 patients prenant des

opiacés et des laxatifs, 45 % des sujets avaient moins de 3 selles par semaine, 81 % se plaignaient de constipation malgré la prise de laxatif et 58 % signalaient des efforts de poussée sévères. Un tiers des patients avait diminué les doses d'opiacés, omis de prendre une ou plusieurs doses ou arrêté le traitement uniquement dans le but d'être moins constipé [7].

Ces symptômes induisent une augmentation significative des consultations (urgences, spécialistes), augmentent le nombre d'hospitalisations avec une durée moyenne de séjour prolongée, induisent des prises en charge spécifiques et augmentent leurs coûts [8]. De manière paradoxale, il s'y associe près d'une fois sur deux des douleurs abdominales chroniques parfois intenses pour lesquelles une augmentation des doses thérapeutiques est réalisée, à tort. En effet, ces douleurs abdominales rentrent parfois dans le cadre du Narcotic Bowel Syndrome [9], c'est-à-dire une réaction douloureuse paradoxale secondaire à une activation de la microglie médullaire associée à une réaction neuro-inflammatoire [10, 11]. Ce syndrome méconnu nécessite une diminution des doses, et non une augmentation, et une rotation des opiacés.

---

## Existe-t-il des formes graves de constipation induite ?

---

Les -setrons sont régulièrement utilisés dans le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. La constipation est un effet secondaire fréquent [12]. Il n'a pas été rapporté dans la littérature de complications sévères avec les molécules commercialisées en France dans cette indication, à la différence de l'alosétron, développé dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable à diarrhée prédominante, pour lequel il a été rapporté des cas de constipation sévère se compliquant de colites ischémiques [13], parfois responsables de décès. L'alosétron n'est pas disponible en France ni au sein de l'Union européenne.

Les agents anti-psychotiques ont souvent une action anti-cholinergique. La clozapine est une molécule ancienne, peu utilisée actuellement du fait de ses effets secondaires multiples (agranulocytoses, infarctus du myocarde). Une revue de la littérature en 2007 [14] a permis de retrouver 102 cas de compli-

cations digestives sévères allant jusqu'au mégacolon toxique avec un taux de mortalité de 27 %. Ces constipations sévères évoluent le plus souvent à bas bruit chez des patients difficiles à prendre en charge et peuvent se révéler très tardivement par des tableaux d'occlusion ou de distension colique majeure. Quelques cas cliniques similaires ont été rapportés avec les antidépresseurs tricycliques, le plus souvent après prises massives lors d'une tentative de suicide ; ils ne semblent pas avoir été rapportés avec les inhibiteurs de recapture de la sérotonine.

Enfin, certains agents utilisés lors des chimiothérapies anticancéreuses, dont la vincristine et ses dérivés, ont une toxicité neurologique directe. Ils peuvent être responsables de constipation sévère et au maximum de tableau de pseudo-obstruction intestinale. Ces lésions nerveuses sont, en règle générale, irréversibles et surviennent progressivement après plusieurs cures de chimiothérapie ou au décours.

---

### Quelle prise en charge thérapeutique des constipations iatrogènes ?

---

La prise en charge des constipations iatrogènes ne diffère pas de celle des autres formes de constipation, sauf pour la constipation induite par les opiacés. Dans tous les cas, si une molécule a été clairement identifiée, il faut se poser la question de la poursuite du traitement après avoir évalué le rapport bénéfice/risque. Il n'y a pas de recommandations spécifiques dans cette situation clinique. Les règles hygiéno-diététiques habituelles doivent être préconisées au patient même si le niveau de preuve de leur efficacité est faible [15]. En cas d'échec, les laxatifs osmotiques habituels seront prescrits à dose adaptée, ou on pourrait recourir aux molécules ayant une action sur la motricité colique, comme le prucalopride ou le dulcolax, même si ces molécules n'ont pas été testées dans cette situation.

---

### Quelle prise en charge de la constipation induite par les opiacés ?

---

L'utilisation d'antagonistes sélectifs des récepteurs  $\mu$  périphériques pour-

raient permettre une diminution des effets digestifs des opiacés. Quatre études randomisées ont montré que l'association de forme à libération prolongée naloxone-oxycodone (dans un rapport 1 : 2) a montré une efficacité antalgique identique à l'oxycodone seule sur la douleur cancéreuse ou non cancéreuse avec moins d'effets secondaires digestifs à type de constipation (RR : 0,71 ; IC 95 % : 0,65-0,78) [16]. Cette association a obtenu une AMM européenne mais n'est pas encore disponible en France (Targinact®). La méthyl-naltrexone (Relistor®) est un antagoniste aux opioïdes ne franchissant pas la barrière hémato-encéphalique qui bloque les effets périphériques de la morphine sans provoquer de syndrome de sevrage ni augmenter la douleur. Utilisé uniquement par voie IV tous les 2 jours, à une posologie adaptée en fonction du poids, la méthyl-naltrexone est réservée aux patients en situation de soins palliatifs ayant une constipation sévère, elle entraîne l'apparition de selles dans les 4 heures suivant son administration [17]. Six études randomisées ont montré une efficacité dans cette situation (OR : 0,64 ; IC 95 % : 0,56-0,72) [16]. Le prucalopride (Résolor®) est un agoniste des récepteurs 5-HT4 qui a eu une AMM dans le traitement de la constipation chronique réfractaire. Une étude de phase 2 a montré que le prucalopride à la dose de 2 ou 4 mg/j augmentait de manière significative le nombre d'évacuations complètes par rapport au placebo (35,9 % et 40,3 % vs 23,4 %) [18], sans atteindre le seuil de significativité à la 4<sup>e</sup> semaine de traitement. Enfin, la lubiprostone et l'alvimopan ont montré une efficacité mais ces molécules ne sont pas encore disponibles en France [16].

En conclusion, la constipation iatrogène médicamenteuse est une situation clinique fréquente certainement sous-estimée, sauf chez les patients recevant de manière chronique un traitement par opioïdes. Le plus souvent mineure, il existe de rares cas de constipation sévère pouvant induire des complications graves mettant en jeu le pronostic vital.

---

### Constipation chronique iatrogène postopératoire

---

Dans ce chapitre, les complications à type de constipation de la chirurgie des

troubles de la statique pelvienne, abordées en 2012 et 2013 lors des journées de la FMC-HGE ne seront pas détaillées.

Au décours d'une chirurgie rectale ou une résection sigmoïdienne, la survenue d'une constipation, souvent associée à un syndrome dyschésique, est une complication possible. Cependant, avant de conclure au diagnostic de constipation iatrogène postopératoire, il est indispensable d'éliminer une sténose de l'anastomose par les examens adaptés. Dans de rares cas, la cause peut également être un prolapsus intermittent du colon au travers de l'anastomose colorectale [19].

Les constipations iatrogènes postopératoires peuvent survenir au décours d'une chirurgie pour cancer, d'une chirurgie pour sigmoïdite diverticulaire ou d'une chirurgie pour endométriose. Il est difficile de préciser la fréquence de ces constipations ou syndrome dyschésique induits par la chirurgie dans la littérature, très peu d'études prospectives étant disponibles et la majorité d'entre elles se focalisant sur les troubles de la continence. Au cours de la chirurgie du sigmoïde, la ligature de l'artère mésentérique inférieure à son origine s'accompagne d'une résection des fibres nerveuses sympathiques allant vers les plexus mésentériques inférieurs. Au cours de la chirurgie du cancer, la ligature de l'artère mésentérique inférieure est la règle, en revanche en ce qui concerne la chirurgie non carcinologique les pratiques varient selon les chirurgiens. Une étude observationnelle suggère que les symptômes dyschésiques sont plus fréquents après préservation de l'artère à son origine [20]. La seule étude randomisée montre à l'inverse que la préservation de l'artère mésentérique diminue significativement la fréquence de survenue de la constipation (12 vs 25 %), des selles fragmentées (13 vs 26 %) et des troubles du transit à type d'alternance diarrhée-constipation (12 vs 23 %) [21]. Au cours de la chirurgie de l'endométriose, les données sont encore moins nombreuses. Deux études observationnelles de l'équipe de Rouen suggèrent que les troubles défécatoires et la constipation sont moins fréquents chez les patients ayant eu une résection digestive localisée plutôt qu'étendue [19, 22].

Il n'y a aucune recommandation quant à la prise en charge de ces symptômes souvent difficiles à traiter. Il semble

nécessaire de mieux préciser leur fréquence de survenue et d'essayer de réaliser des études mécanistiques pour mieux comprendre leur physiopathologie (trouble de la motricité, trouble de la sensibilité viscérale), de prévenir les patients de la possibilité de voir apparaître une constipation *de novo* après chirurgie et sans doute de débiter un traitement rapidement avant que les symptômes ne se pérennisent.

## Références

- Locke GR, III, Pemberton JH, Phillips SF. AGA technical review on constipation. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2000;119:1766-78.
- Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:750-9.
- Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, Stoa JM. Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2012;107:18-25.
- Camilleri M. Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities. *Am J Gastroenterol* 2011;106:835-42.
- Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112:372-80.
- Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001;182:11S-18S.
- Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009;10:35-42.
- Kwong WJ, Diels J, Kavanagh S. Costs of gastrointestinal events after outpatient opioid treatment for non-cancer pain. *Ann Pharmacother* 2010;44:630-40.
- Tuteja AK, Biskupiak J, Stoddard GJ, Lipman AG. Opioid-induced bowel disorders and narcotic bowel syndrome in patients with chronic non-cancer pain. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:424-30, e96.
- Grunkemeier DM, Cassara JE, Dalton CB, Drossman DA. The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1126-39.
- Agostini S, Eutamene H, Cartier C, Broccardo M, Improta G, Houdeau E, Petrella C, Ferrier L, Theodorou V, Bueno L. Evidence of central and peripheral sensitization in a rat model of narcotic bowel-like syndrome. *Gastroenterology* 2010;139:553-63.
- Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD006272.
- Chang L, Chey WD, Harris L, Olden K, Surawicz C, Schoenfeld P. Incidence of ischemic colitis and serious complications of constipation among patients using alosetron: systematic review of clinical trials and post-marketing surveillance data. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1069-79.
- Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 2008;69:759-68.
- Muller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005;100:232-42.
- Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1566-74.
- Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, Stambler N, Kremer AB, Israel RJ. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332-43.
- Sloots CE, Ryckx A, Cools M, Kerstens R, De Pauw M. Efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic noncancer pain suffering from opioid-induced constipation. *Dig Dis Sci* 2010;55:2912-21.
- Armengol-Debeir L, Savoye G, Leroi AM, Gourcerol G, Savoye-Collet C, Tuech JJ, Vassilief M, Roman H. Pathophysiological approach to bowel dysfunction after segmental colorectal resection for deep endometriosis infiltrating the rectum: a preliminary study. *Hum Reprod* 2011;26:2330-5.
- Dobrowolski S, Hac S, Kobiela J, Sledzinski Z. Should we preserve the inferior mesenteric artery during sigmoid colectomy? *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:1288-e123.
- Masoni L, Mari FS, Nigri G, Favi F, Gasparrini M, Dall'Oglio A, Pindozi F, Pancaldi A, Brescia A. Preservation of the inferior mesenteric artery via laparoscopic sigmoid colectomy performed for diverticular disease: real benefit or technical challenge: a randomized controlled clinical trial. *Surg Endosc* 2013;27:199-206.
- Roman H, Ness J, Suciu N, Bridoux V, Gourcerol G, Leroi AM, Tuech JJ, Ducrotte P, Savoye-Collet C, Savoye G. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum Reprod* 2012;27:3440-9.

## LES CINQ POINTS FORTS

Le dictionnaire Vidal signale, pour un tiers des médicaments référencés, la constipation comme effet indésirable possible.

Chez les patients sous opiacés, la constipation est multifactorielle.

La constipation induite par les opiacés se manifeste essentiellement par un syndrome dyschésique.

Au cours de la constipation induite par les opiacés, l'utilisation d'antagonistes périphériques des morphiniques (naloxone, méthylaltréxone) permet de traiter ce symptôme.

Après chirurgie colique, environ 20 % des patients présentent une constipation iatrogène.

### Questions à choix unique

#### Question 1

Parmi les affirmations suivantes concernant les constipations iatrogènes, laquelle est fautive ?

- A. Le dictionnaire Vidal signale, pour un tiers des médicaments référencés, la constipation comme effet indésirable possible
- B. Le tramadol induit moins de constipation que la morphine
- C. Les biphosphonates peuvent induire une constipation
- D. Les inhibiteurs calciques peuvent induire une constipation
- E. Les statines peuvent induire une constipation

#### Question 2

Au cours de la constipation induite par les opiacés, parmi les affirmations suivantes, laquelle est vraie ?

- A. La survenue d'une constipation est moins fréquente avec les patchs qu'avec les comprimés
- B. La prise associée de tramadol diminue le risque de constipation
- C. La survenue d'un narcotic bowel syndrome nécessite d'augmenter les doses de morphiniques
- D. L'utilisation d'antagonistes périphériques des morphiniques permet d'améliorer la constipation induite sans modifier l'effet antalgique
- E. Les symptômes sont essentiellement des selles rares et peu fréquentes comme au cours des constipations de transit

#### Question 3

La constipation iatrogène au décours d'une chirurgie colique est :

- A. Plus fréquente après colectomie droite qu'après colectomie gauche
- B. Plus fréquente après résection étendue de lésions d'endométriose recto-colique qu'après résection courte
- C. Plus fréquente si le pédicule de l'artère mésentérique inférieur est lié à son origine
- D. Inférieure à 5 % après sigmoïdectomie pour diverticulite
- E. Plus fréquente chez l'homme que chez la femme